

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/088157 A1

- (51) 国際特許分類: C07H 17/02,
A61K 31/7056, A61P 3/10
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04238
- (22) 国際出願日: 2002 年 4 月 26 日 (26.04.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-131265 2001 年 4 月 27 日 (27.04.2001) JP
特願2001-263717 2001 年 8 月 31 日 (31.08.2001) JP

[JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 畑中 敏宏 (HATANAKA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 石田 希 (ISHIDA, Nozomu) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 影山 陽子 (KAGEYAMA, Yoko) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 前園 克己 (MAEZONO, Katsumi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 近藤 信雄 (KONDO, Nobuo) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).

- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋 1 丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号 新東京ビル Tokyo (JP).

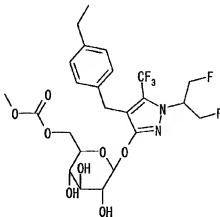
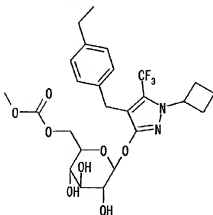
- (72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大角 幸治 (OHSUMI, Koji) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 松枝 裕之 (MATSUEDA, Hiroyuki)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NO,

[続表有]

(54) Title: N-SUBSTITUTED PYRAZOLYL-O-GLYCOSIDE DERIVATIVES AND REMEDIAL AGENT FOR DIABETES CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: N-置換ピラゾール-O-グリコシド誘導体及びそれらを含有する糖尿病治療薬



(1)

(57) Abstract: The pyrazole derivatives represented by the following formulae or analogues of these. They are usable as an antidiabetic agent. (1)

[続表有]

WO 02/088157 A1



NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

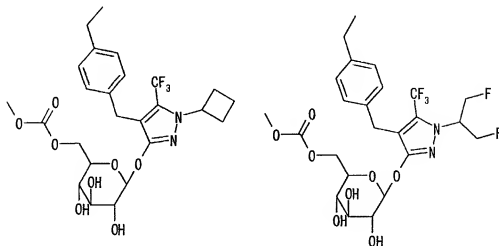
添付公開書類:
— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 *PCI* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記式で表されるピラゾール誘導体又はその類縁体に關する。本発
明は、抗糖尿病薬として用いることができる。



明細書

N-置換ピラゾール-O-グリコシド誘導体及びそれらを含有する糖尿病治療薬

発明の背景

本発明は新規なピラゾール誘導体およびそれらの化合物を有効成分とする糖尿病治療薬に関する。

Na⁺-dependent glucose transporter(SGLT)はグルコースを輸送する膜蛋白質であり、SGLT-1, SGLT-2が知られている。腎臓の尿細管では主にSGLT-2が発現している。腎臓の尿細管のSGLT-2は原尿中のグルコースを再吸収し、取り込まれたグルコースは血流に乗って体内で再利用される。SGLT-2を阻害すれば、腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量が低下し、グルコースは尿から排泄される。その結果、血糖値が低下すると考えられる。そのため、経口投与で有効なSGLT阻害剤は糖尿病の治療に有用であると考えられる。SGLTを阻害し、動物において尿糖排泄作用を示す化合物には3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2'-O-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド)が知られており(J. Med. Chem., 42, 5311-5324, 1999)、ラットにおいて経口投与で尿糖排泄量の増加と血糖低下作用を示す。(Diabetes, Vol. 48, p1794-1800, 1999) しかしながら、薬効を発現させる用量が100mg/kgと高いことが欠点となっている。又、WO 0116147に記載されている化合物はラットに対して糖負荷試験を行う評価系において、静脈投与あるいは皮下投与で10mg/kgの用量で効果を示している。しかしながら経口投与で有効との記載はない。

発明の開示

本発明は、新規ピラゾール誘導体を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する糖尿病の治療剤を提供することを目的とする。

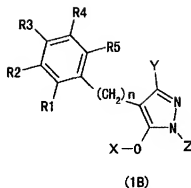
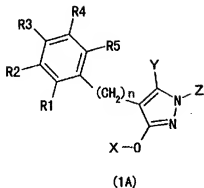
本発明は、合成が容易であり、毒性が低く、治療効果の高い糖尿病治療薬を見だし、それを医薬品として提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する尿糖排泄剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量を低下させるための、該新規化合物の使用を提供することを目的とする。

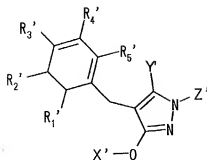
本発明者らはピラゾール骨格にグルコース（すなわち、 β -D-グルコピラノース）が結合した誘導体（1A）又は（1B）を種々合成し、それらの尿糖排出作用を鋭意探索した結果、特に、一般式（1A）又は（1B）においてZが置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよい環状不飽和アルキル基、不飽和結合を有する低級アルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基を有する低級アルキル基、置換されていてもよい環状不飽和アルキル基を有する低級アルキル基のいずれかで表される化合物に動物試験で顕著な尿糖排出作用を有することを見だし、本発明を完成するに至った。本発明者らはまた、一般式（I）で表わされる一般式のZ'がハロ低級アルキル基である化合物が動物試験で経口投与において顕著な尿糖排出作用を有することを見だし、本発明を完成するに至った。これらの化合物は今までに合成されておらず、全く新規なピラゾール-0-グリコシド誘導体である。

すなわち、本発明は下記一般式（1A）又は（1B）で示されるピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



[式中、Xは β -D-グルコピラノシル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）を表し、Yは低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基のいずれかを表し、Zは置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよい環状不飽和アルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基を有する低級アルキル基、置換されていてもよい環状不飽和アルキル基を有する低級アルキル基のいずれかを表し、R1～R5は同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲノ基、低級アルカノイル基、アルケニル基、環状アルケニル基、アルキニル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルコシカルボニル基のいずれかを表し、nは0から3の整数を表す。]

本発明はまた、下記一般式(I)で示されるピラゾール-O-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



(I)

[式中、X' はβ-D-グルコピラノシル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）を表し、Y' は水素原子、低級アルキル基、フルオロ低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基のいずれかを表し、Z' はハロ低級アルキル基を表し、R₁' ~ R₅' は同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基のいずれかを表す。]

本発明は、上記ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする糖尿病治療薬を提供する。

本発明はまた、上記ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する尿糖排泄剤を提供する。

本発明はまた、腎臓の尿細管でのグルコースの取り込み量を低下させるための、上記ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩の使用を提供する。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、「低級アルキル」とは、炭素数1から6（好ましくは1〜3）のアルキル基を表す。

本明細書において、「低級アルケニル」とは、炭素数2から6（好ましくは2〜4）のアルケニル基を表す。

本明細書において、「低級アルキニル」とは、炭素数2から6（好ましくは2〜4）のアルキニル基を表す。

アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基における「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」は、直鎖でも分岐してもよい。

アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、イソペンチル基、イソヘキシル等が挙げられる。

ハロ低級アルキル基としては、フルオロ低級アルキル基、クロロ低級アルキル基、ブロモ低級アルキル基があげられ、例えば、フルオロメチル基、フルオロエチル基、フルオロプロピル基、フルオロブチル基、フルオロペンチル基、フルオロヘキシル基、クロロメチル基、クロロエチル基、クロロプロピル基、クロロブチル基、クロロペンチル基、クロロヘキシル基、ブロモメチル基、ブロモエチル基、ブロモプロピル基、ブロモブチル基、ブロモペンチル基、ブロモヘキシル基等が挙げられる。

フルオロ低級アルキル基としては、例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、1,3-ジフルオロイソプロピル基、

1,1,1-トリフルオロ-2-プロピル基、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピル基等が挙げられる。

パーフルオロ低級アルキル基としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基等が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基等が挙げられる。

パーフルオロ低級アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘプタフルオロプロピルオキシ基等が挙げられる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。

パーフルオロ低級アルキルチオ基としては、トリフルオロメチルチオ基、ペンタフルオロエチルチオ基、ヘプタフルオロプロピルチオ基等が挙げられる。

低級アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

低級アルカノイル基としては、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。

低級アルケニル基としては、ビニル基、プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基等が挙げられる。

低級アルキニル基としては、エチニル基、2-メチルエチニル等が挙げられる。

アラルキル基としては、ベンジル基、ベンゼン環が置換されていてもよいベンジル基、フェネチル基、ベンゼン環が置換されていてもよいフェネチル基等が挙げられる。ここで、置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン基、アミノ基、低級アルキルアミノ基等があげられる。

ハロゲン基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル等が挙げられる。

「置換されていてもよい環状アルキル基」としては、置換されていてもよい炭素数3～7の環状アルキル基を表す。例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。これらの環は、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等により置換されていてもよい。置換基数及び置換位置は特に限定されない。

「置換されていてもよい環状不飽和アルキル基」としてはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基が挙げられる。これらの環は、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等により置換されていてもよい。置換基数及び置換位置は特に限定されない。また、不飽和結合の数、種類及び位置も特に限定されない。

「置換されていてもよい環状アルキル基を有する低級アルキル基」としては、例えば、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。これらの環は、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等により置換されていてもよい。置換基数及び置換位置は特に限定されない。

「置換されていてもよい環状不飽和アルキル基を有する低級アルキル基」としては、シクロペンテニルメチル基、シクロヘキセニルメチル基が挙げられる。これらの環は、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等により置換されていてもよい。置換基数及び置換位置は特に限定されない。また、不飽和結合の数、種類及び位置も特に限定されない。

水酸基をアシル化するための基としては、アシル基、カーバメート基が挙げら

れる。アシル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ビバロイル基等が挙げられる。カーバメート基としては、炭酸メチル基、炭酸エチル基、炭酸プロピル基、炭酸イソプロピル基、炭酸フェニル基等が挙げられる。

上記一般式 (1A) 又は (1B) において、X で表される基としての β -D-グルコピラノシル基は、その 1 若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、特に、この基は炭素数 2 から 20 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で 1 もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、例えば、6-アセチル- β -D-グルコピラノシル基、6-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル基が挙げられる。

X で表される基としては、特に、 β -D-グルコピラノシル基、6-アセチル- β -D-グルコピラノシル基、6-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。更には、 β -D-グルコピラノシル基、が好ましい。

Y で表される基としては、炭素数 1 から 6 のパーフルオロ低級アルキル基が好ましく、特に、トリフルオロメチル基が好ましい。

Z で表される基としては、炭素数 1 から 6 の低級アルキル基が好ましく、特に、メチル基が好ましい。

Z で表される基としては、置換されていてもよい環状アルキル基が好ましく、炭素数 3 ~ 7 の環状アルキル基が更に好ましく、特にシクロブチル基、シクロペンチル基が好ましい。また、Z で表される基としては、不飽和結合を有する低級アルキル基も好ましく、不飽和結合を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基が更に好ましく、特にアリル基、ビニル基が好ましい。Z で表される基としては、置換されていてもよい環状不飽和アルキル基が好ましく、炭素数 4 ~ 7 の環状アルキル基が更に好ましく、特にシクロペンテン基、シクロヘキセン基が好ましい。

R1 ~ R5 で表される基としては、炭素数 1 から 6 の低級アルキル基、炭素数 1 から 6 の低級アルキルチオ基が好ましく、特に、メチル基、エチル基、メチルチオ

基、エチルチオ基が好ましい。

nとしては、1の整数が特に好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルコニル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが6-アセチル- β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。

又、一般式(1A)又は(1B)において、Yがトリフルオロメチル基であり、nが1であり、Xが6-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル基であるのが好ましい。

また、一般式(1A)又は(1B)において、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

1'-シクロブチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O- β -D-グルコピラノシド；

1'-シクロペンチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O- β -D-グルコピラノシド；

1'-シクロヘキシル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O- β -D-グルコピラノシド；

1' - (3-シクロペンテン-1-イル) -4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -
5' -メチル-1H-ピラゾール-3' -O-β-D-グルコピラノシド ;

1' -シクロブチル-4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -5' -メチル-1H-
ピラゾール-3' -O-β-D-グルコピラノシド ;

1' -シクロペンチル-4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -5' -メチル-1H-
ピラゾール-3' -O-β-D-グルコピラノシド ;

1' -シクロヘキシル-4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -5' -メチル-1H-
ピラゾール-3' -O-β-D-グルコピラノシド ;

1' - (3-シクロペンテン-1-イル) -4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -
5' -メチル-1H-ピラゾール-3' -O-β-D-グルコピラノシド ;

1' -シクロブチル-4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -5' -トリフルオ
ロメチル-1H-ピラゾール-3' -O- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピラ
ノシド ;

1' -シクロペンチル-4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -5' -トリフル
オロメチル-1H-ピラゾール-3' -O- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピラ
ノシド ;

1' -シクロヘキシル-4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -5' -トリフル
オロメチル-1H-ピラゾール-3' -O- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピラ
ノシド ;

1' - (3-シクロペンテン-1-イル) -4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -
5' -メチル-1H-ピラゾール-3' -O- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピラ
ノシド ;

1' -シクロブチル-4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -5' -メチル-1H-
ピラゾール-3' -O- (6-カルボメトキシ) -β-D-グルコピラノシド ;

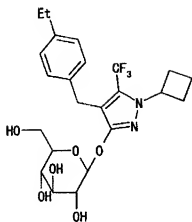
1' -シクロペンチル-4' - [(4-エチルフェニル) メチル] -5' -メチル-1H

-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシド；

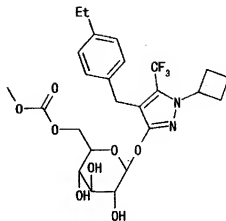
1'-シクロヘキシル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-メチル-III
-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラノシド；

1'-(3-シクロペンテン-1-イル)-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-
5'-メチル-III-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)- β -D-グルコピラ
ノシド。

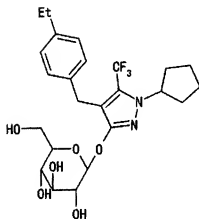
上記のうち、特に、以下に示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩が
好ましい。



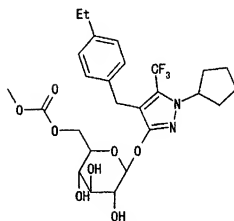
(2)



(3)



(4)



(5)

また、上記一般式(1)において、X' で表される基としての β -D-グルコピラノシル基は、その1若しくは複数の水酸基がアシル化あるいはカーバメート化されていてもよく、特に、この基は炭素数2から20(好ましくは2~6)のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよく、例えば、6-アセチル- β -D-グ

ルコピラノシル基、6-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル基が挙げられる。

Y' で表される基としては、特に、 β -D-グルコピラノシル基、6-アセチル- β -D-グルコピラノシル基、6-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル基、6-カルボエトキシ- β -D-グルコピラノシル基が好ましい。

Y' で表される基としては、低級アルキル基及びパーフルオロ低級アルキル基が好ましく、特にトリフルオロメチル基ならびにメチル基が好ましい。

Z' で表される基としては、ハロ低級アルキル基の炭素数が2~6であるのが好ましく、該アルキル基が分岐しているのがより好ましい。ハロゲノ基による置換は一置換でも多置換でもよい。また、ハロゲノ基による置換位置は特に限定されない。特に、フルオロ低級アルキル基が好ましく、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、モノフルオロイソプロピル、ジフルオロイソプロピル、トリフルオロイソプロピルがより好ましく、さらに特に1,3-ジフルオロイソプロピル基が好ましい。また、Z' で表される基は、パーフルオロ低級アルキル基でないのが好ましい。

R₁' ~ R₅' で表される基としては、炭素数1から6の低級アルキル基、炭素数1から6の低級アルキルチオ基、炭素数1から6の低級アルコキシ基、ハロゲノ基、が好ましく、特に、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、フッ素が好ましい。中でも、R₃' がこれらの基であるのが最も好ましい。

一般式 (I) において、X' が β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Y' がトリフルオロメチル基であり、Z' がハロ低級アルキル基であるのが好ましい。

一般式 (I) において、X' が β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2

から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Y' がトリフルオロメチル基であり、Z' がフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

一般式(I)において、X' が β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Y' がメチル基であり、Z' がハロ低級アルキル基であるのが好ましい。

また、一般式(I)において、X' が β -D-グルコピラノシル基(この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい)であり、Y' がメチル基であり、Z' がフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

又、一般式(I)においてX' が6-アセチル- β -D-グルコピラノシル基であり、Y' がトリフルオロメチル基であり、Z' がフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

又、一般式(I)において、X' が6-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル基であり、Y' がトリフルオロメチル基であり、Z' がフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

又、一般式(I)において、X' が6-アセチル- β -D-グルコピラノシル基であり、Y' がメチル基であり、Z' がフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

又、一般式(I)において、X' が6-カルボメトキシ- β -D-グルコピラノシル基であり、Y' がメチル基であり、Z' がフルオロ低級アルキルであるのが好ましい。

また、一般式 (I) において、以下に示されるいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

4- ((4-エチルフェニル) メチル) -1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- β -D-グルコピラノシド) ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシド) ;

4- ((4-エチルフェニル) メチル) -1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- β -D-グルコピラノシド) ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシド) ;

4- ((4-エチルフェニル) メチル) -1-(2-モノフルオロエチル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-0- β -D-グルコピラノシド ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(2'-モノフルオロエチル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-アセチル- β -D-グルコピラノシド) ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(2'-モノフルオロエチル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-0-(6-0-メトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシド) ;

4- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1-(2'-モノフルオロエチル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシド ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(2'-モノフルオロエチル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド) ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(2'-モノフルオロエチル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド) ;

4- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1-(3'-モノフルオロプロピル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシド ;

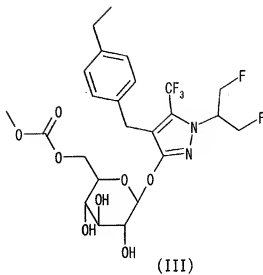
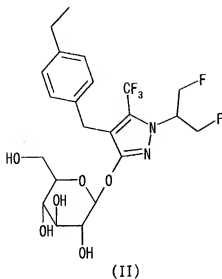
4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(3'-モノフルオロプロピル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-O-(6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド) ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(3'-モノフルオロプロピル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-O-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド) ;

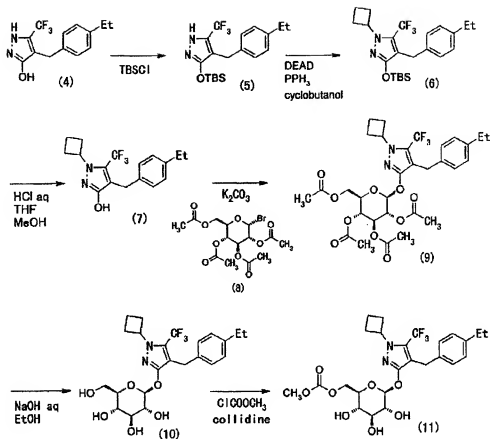
4- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1-(3'-モノフルオロプロピル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシド ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(3'-モノフルオロプロピル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド) ;

4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(3'-モノフルオロプロピル)-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド) ;



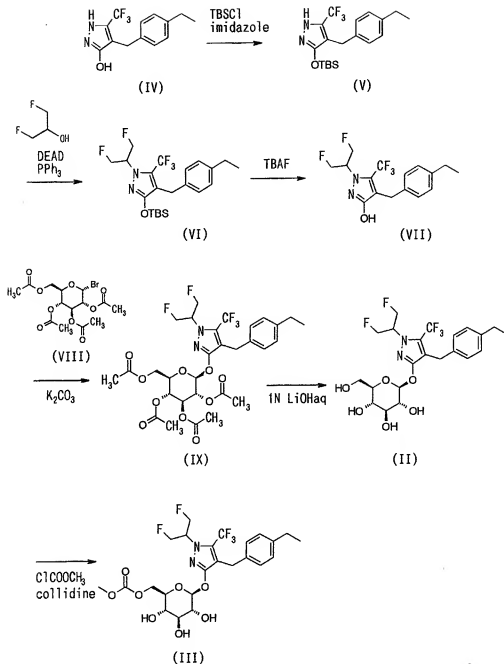
本発明のピラゾール誘導体 (1A) 又は (1B) の製造方法の例として、例えば、
Xが β -D-グルコピラノシル基である場合、次に示す方法を用いることにより製造することができる。



本発明の化合物(11)で表される化合物は、例えば、1,2-ジヒドロ-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン(4)の水酸基をtert-ブチルジメチルシリクロライドで保護して(5)とし、光延法によってシクロブチルアルコールとピラゾール上の窒素を反応させて(6)とすることができる。ついで、(6)のTBS基を希塩酸で脱保護したのちに、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルプロマイド(8)と炭酸カリウム存在下、クロロホルム水中で一晩反応させて、クロマトグラフィーなどを用いて精製し、テトラ-O-アセチル中間体(9)を得、次いで水酸化ナトリウム水溶液で脱保護することにより(10)を得ることが出来る。得られた(10)の1級水酸基にクロ

ロ炭酸メチルを反応させることにより(11)を得ることができる。

本発明のピラゾール誘導体(1)の製造方法の例として、例えば、 X' が β -D-グルコピラノシル基である場合、次に示す方法を用いることにより製造することができる。



本発明の一般式(I)で表される化合物は、例えば、1,2-ジヒドロ-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン (I V) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928に記載の方法で調製)を出発原料とし

て得ることができる。具体的には(4)の水酸基をTBS基で保護し、(V)とした後に、ピラゾール上の窒素を光延反応により、選択的にアルキル化して(VI)を得る。続いて、(VI)のTBS基を脱保護して(VII)を得る。(VII)とアセトブロモグルコース(VIII)を炭酸カリウム存在下、室温で反応させてグリコシド(IV)を得る。グリコシド(IV)のアセチル保護基を1N LiOHaqで脱保護してピラゾールグルコシド(II)を得ることができる。(II)をコリジンに溶かし、クロロ炭酸メチルと-10度で反応させることによりグルコースの6位が炭酸メチル化された(III)を得ることができる。

上記の方法により製造した本発明のピラゾール-0-グリコシド誘導体は、常法の単離精製手段、例えば溶媒による抽出、クロマトグラフィー、結晶化によって反応混合物から容易に分離し、かつ精製することが出来る。

また、本発明化合物における水酸基は、生体内で水酸基に交換される適当な置換基により置換されていてもよい。例えば、水酸基の置換基としては、アシル基、カーバメート基が挙げられ、アシル基としては例えば、炭素数2から20のアルカノイル基、ベンゾイル基が挙げられ、カーバメート基としては例えば、低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。

本発明の一般式(1A)、(1B)又は(I)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中に酸性基が存在する場合の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、シュウ酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク

酸、グルタミン酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエン
スルホン酸等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。塩を形成する方法
としては、一般式(1A)、(1B)又は(I)の化合物と必要な酸または塩基とを適当な
量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰
イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明の一般式(1A)、(1B)又は(I)で示される化合物にはその溶媒和物、例え
ば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

本発明において、一般式(1A)、(1B)又は(I)で示される化合物またはその塩を
有効成分とする阻害剤は、医薬品として、特に糖尿病の治療に利用できる。

本発明において、前記ピラゾール-0-グリコシド誘導体を医薬品として、例え
ば糖尿病治療薬として使用する場合には、経口投与もしくは非経口投与（筋肉内
、皮下、静脈内、坐薬等）により投与される。式(I)で示される化合物の場合、
経口投与が好ましい。上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、
投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口
のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim$
 10g 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。式(I)で示される化合
物について、経口投与の場合、 $0.5\text{mg}\sim 1\text{g}$ がより好ましく、 $1.0\text{mg}\sim 500\text{mg}$ がさ
らに好ましい。

さらに、本発明のピラゾール-0-グリコシド誘導体を経口用製剤として調製す
る場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味
矯臭剤などを加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル
剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤などとする。賦形剤と
しては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セル
ロースなどが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエー
テル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラ

チン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

注射剤を調整する場合には必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

実施例

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例によって限定されるものではない。

実施例 1

1'-シクロブチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシドの合成

工程1

4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾールの合成

1,2-ジヒドロ-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オン4.76g(17.6mmol) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928に記載の方法で調製)、イミダゾール1.57g (23.1mmol)をジメチルホルムアミド20mlに溶かし、tert-ブチルジメチルシリルクロライド2.98g (19.8mmol)を加えて

室温で30分攪拌した。水100mlを加えて、酢酸エチル-ヘキサン（2：1の混合溶媒）で3回抽出した。有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮し目的物6.9gを得た。（17.9mmol, 定量的）

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.21 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.19 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.59 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.74 (2H, s), 7.09 (4H, m) ESI-MS(m/z) 269 [(M-TBS) $^-$]

工程2

1-シクロブチル-4-[(4-エチルフェニル) メチル]-5-トリフルオロメチル-3-O- α -ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾールの合成

4-[(4-エチルフェニル) メチル]-5-トリフルオロメチル-3-O- α -ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾール2.5g (6.5mmol)、トリフェニルホスフィン1.9g (7.2mmol)、シクロブタノール0.71g (9.8mmol)を無水テトラヒドロフラン15mlに溶かし、室温で攪拌した。アゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液3.4ml (7.5mmol)をゆっくりと加えた。20分後、濃縮してヘキサン20mlを加え、沈殿を濾別後、濃縮した。シリカゲルカラム(ヘキサン \rightarrow 5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して目的物1.4g(3.3mmol)を得た。(51%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.27 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.26-2.34 (2H, m), 2.59 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.54-2.67 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.67 (1H, quint, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz) ESI-MS(m/z) [323 (M-TBS) $^-$]

工程3

1-シクロブチル-4-[(4-エチルフェニル) メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成

1-シクロブチル-4-[(4-エチルフェニル) メチル]-5-トリフルオロメチル-3-O- α -ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾール1.4g(3.3mmol)をテトラヒドロフ

ラン25ml, メタノール5mlに溶かした後、1M-HCl水溶液を5ml加えて、室温で1晩攪拌した。水100mlを加え、酢酸エチル10mlで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム（ヘキサン→5%酢酸エチル/ヘキサン）で精製して目的物0.84g (2.6mmol)を得た。(78%)

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.28-2.36 (2H, m), 2.59 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.55-2.68 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.75 (1H, pseudo quint, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.8 Hz) ESI-MS(m/z) [325 (M+H)⁺], [323 (M-H)⁻]

工程4

1'-シクロブチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシドの合成

1-シクロブチル-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール0.84g(2.6mmol) 2, 3, 4, 6-O-テトラアセチル-α-D-グルコピラノシルプロマイド 1.5g(3.7mmol)、塩化ベンジルトリ-n-ブチルアンモニウム 0.10g(0.32mmol)、炭酸カリウム 3.23g(23mmol)に水2mL及びクロロホルム10mLを加え、室温で18時間攪拌した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=10:1~2:1）により精製し、目的物を主に含む粗精製物2.1gを得て、次の反応に用いた。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.72-1.84 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.29-2.38 (2H, m), 2.58 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.58-2.68 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.88 (1H, d, dd, J = 9.9, 4.9, 2.3 Hz), 4.11-4.17 (1H, m), 4.26 (1H, dd, J = 12.3, 9.4 Hz), 4.70-4.76 (1H, m), 5.15-5.22 (1H, m), 5.28-5.32 (2H, m), 5.64-5.66 (1H, m), 7.06 (4H, s) ESI-MS(m/z) [655 (M+H)⁺]

工程5

1'-シクロブチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシドの合成

1'-シクロブチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシドの粗精製物2.1gをエタノール20mlに溶かし、4N NaOH水溶液4mlを加えて室温で攪拌した。1時間後、飽和食塩水50ml、水10mlを加え酢酸エチル20mlで3回抽出した。濃縮後、シリカゲルカラム(ジクロロメタン→10%メタノール/ジクロロメタン)で精製して目的物0.63gを得た(1.3mmol)。(50%)¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ = 1.18 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.79-1.89 (2H, m), 2.28-2.36 (2H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.60-2.72 (2H, m), 3.37-3.45 (4H, m), 3.65-3.71 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.81-3.86 (1H, m), 5.39-5.41 (1H, m), 7.06 (4H, s) MS(ESI) m/z [487 (M+H)⁺], [485 (M-H)⁻]

実施例2

1'-シクロブチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)-β-D-グルコピラノシドの合成

1'-シクロブチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシド 0.18g(0.32mmol)を2,4,6-コリジン2.0mlに溶かし、-50℃に冷却した。クロロ炭酸メチル0.035ml(0.45mmol)を加え0.5時間掛けて室温に戻した。2.7時間後、酢酸エチル20ml, 1M HCl水溶液20mlを加えて、酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:3→酢酸エチル)で精製して、目的物0.12g(0.20mmol)を得た。(62%)

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.71-1.86 (2H, m), 2

.29-2.38 (2H, m), 2.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.60-2.68 (2H, m), 2.60 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.68 (1H, s), 2.72 (1H, s), 3.49-3.65 (4H, m), 3.72 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.79 (3H, s), 3.87 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 12.0, 2.1 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 12.0, 4.1 Hz), 4.74 (1H, pseudo q, J = 8.4 Hz), 5.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (4H, s)

MS(ESI) m/z [545 (M+H)⁺], [543 (M-H)⁻]

実施例 3

1'-シクロペンチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシドの合成工程1

1-シクロペンチル-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3-O-α-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾールの合成

実施例 1 の工程 2 と同様にシクロブタノールの代わりにシクロペンタノールを用いて目的物を得た。

(86%)

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 0.23 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.20 (3H, t, J=7.6Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 1.80-2.05 (6H, m), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.72 (2H, s), 4.54-4.66 (1H, m), 7.06 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz)

工程 2

1-シクロペンチル-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成

実施例 1 の工程 3 と同様に、1-シクロペンチル-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3-O-α-ブチルジメチルシリル-1H-ピラゾールより目的物を得た。(95%)

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J=7.6Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.80-2.10 (6H, m), 2.60 (2H, q, J=7.6Hz), 3.79 (2H, s), 4.53-4.68 (1H, m), 7.

09 (2H, d, J=8.1Hz), 7.17 (2H, d, J=8.1Hz), 10.1-10.2 (1H, br) MS(ESI) m/z 339 [(M+H)⁺], [337 (M-H)⁻]

工程3

1'-シクロベンチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシドの合成

実施例1の工程4と同様に、1'-シクロベンチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールより目的物の粗精製物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-1.68 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.98-2.0 (2H, m), 2.58 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.72 (2H, s), 3.80-3.85 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J = 8.5, 3.8 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 12.5, 4.8 Hz), 4.65 (1H, pseudo quint, J = 7.0 Hz), 5.14-5.20 (1H, m), 5.24-5.30 (2H, m), 5.56-5.59 (1H, m), 7.06 (4H, s) MS(ESI) m/z [669 (M+H)⁺]

工程4

1'-シクロベンチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシドの合成

実施例1の工程5と同様に、1'-シクロベンチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシドの粗精製物を加水分解することにより、目的物を得た。(90%)

¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 1.87-2.04 (6H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.32-3.45 (3H, m), 3.67 (1H, dd, J = 12.0, 5.0Hz), 3.78-3.82 (3H, m), 4.70 (1H, pseudo quint, J = 6.9 Hz), 5.30-5.37 (1H, m), 7.06 (4H, s) MS(ESI) m/z [501 (M+H)⁺], [499 (M

-H)⁻]

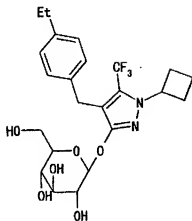
実施例 4

1'-シクロベンチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-(6-カルボメトキシ)-β-D-グルコピラノシドの合成

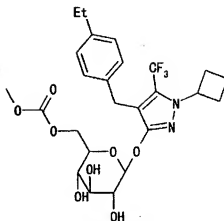
実施例 1 の工程 6 と同様に、1'-シクロベンチル-4'-[(4-エチルフェニル)メチル]-5'-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシドとクロロ炭酸メチルを反応させることにより目的物を得た。(67%)

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 1.98-2.04 (4H, m), 2.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.75 (1H, d, J = 2.1 Hz), 2.85 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.47-3.63 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J = 15.8, 1.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.87 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 12.0, 1.8 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 12.0, 4.1 Hz), 4.66 (1H, pseudo quint, J = 6.9 Hz), 5.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (4H, s) MS(ESI) m/z [559 (M+H)⁺], [557 (M-H)⁻]

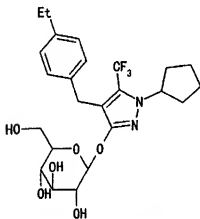
実施例 1～4 の構造を下記に示す。



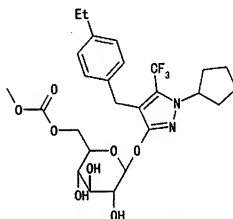
実施例 1 の化合物



実施例 2 の化合物



実施例 3 の化合物



実施例 4 の化合物

実施例 5

ラット尿糖排出作用の評価

5週齢の雄性Wistar ラット(日本チャールスリバー株式会社より購入)を約一週間代謝ケージで予備飼育した後に実験に用いた。被験化合物をオリーブオイルに懸濁して、ラットの体重 1kgあたり5mlの投与量となるように20mg/ml溶液を作製

した。

ラットを4時間絶食後、午前11時に被験化合物をラットに100mg/kg経口投与した。投与直後から投与24時間後までの尿を採集し、尿量を測定後、グルコースオキシダーゼ法にて尿中グルコース濃度を測定して一日あたり、個体あたりの尿へのグルコース排泄量を計算した。

結果を表1に示す。

表 1

試験化合物	尿糖排泄量 (mg)
実施例 2 の化合物	6 5 6
実施例 4 の化合物	4 5 2

実施例 6

工程 1

3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾールの合成

1,2-ジヒドロ-4-(4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-3*H*-ピラゾール-3-オン (4) (J. Med. Chem 1996, 39, 3920-3928に記載の方法で調製) 15.0g (55.6mmol)をジメチルホルムアミド150mlに溶かし、0度に冷却した。*t*-ブチルジメチルシリルクロライド9.3g (61.1mmol)を分割して加え、次いでイミダゾール4.2g (61.1mmol)を分割して加えた。室温に戻して3時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して、目的物21.4g (55.6mmol)を得た。

(収率100%)

工程 2

3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジ

フルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピラゾールの合成

3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール 2.0g (5.2mmol)をテトラヒドロフラン20mlに溶かし、トリフェニルホスフィン1.6g (6.25mmol)、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール0.48ml (6.25mmol)を加えた。この溶液を0度に冷却し、40%ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 2.84ml (6.25mmol)を反応液の温度が10度を超えないようにゆっくりと加えた。室温に戻し、2時間反応させた後、濃縮した。濃縮液に酢酸エチル-ヘキサン1:10の溶媒を加えてトリフェニルホスフィンを析出させて、濾別した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン 1:4)で精製して目的のジフルオロイソプロピル体1.95g (4.22mmol)を得た。(収率81%)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 0.22 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.13 (3H, t, J=7.5), 2.53 (2H, q, J=7.5), 3.70 (2H, s), 4.65 (2H, brs), 4.81 (3H, brs), 7.02 (2H, d, J=8.4), 7.11 (2H, d, J=8.7).

ESI-MS(m/z): 347[(M-TBS)⁺]

工程 3

1,2-ジヒドロ-4-(4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-3*H*-ピラゾール-3-オンの合成

3-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-((4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール 1.95g (4.22mmol)をテトラヒドロフラン30ml、0度に冷却した。1*M*テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液 6.33ml (6.33mmol)をゆっくりと加えて、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン 1:4)で精製して目的物684mg (1.96mmol)を得た。(収率46%)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, t, J=7.5), 2.58 (2H, q, J=7.5), 3

.74 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.86 (3H, brs), 7.08 (2H, d, J=7.8), 7.15 (2H, d, J=8.4), 10.75 (1H, brs).

ESI-MS(m/z): 347[(M-H)⁺]

工程 4

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3'-O- (2, 3, 4, 6-O-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシドの合成

1,2-ジヒドロ-4-(4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-オン684mg (1.96mmol)をクロロホルム10mlに溶かし、炭酸カリウム2.2g (15.7mmol), ベンジルトリブチルアンモニウムクロライド153mg (0.49mmol)を加えた。さらに、室温で攪拌しながら、2,3,4,6-テトラアセチル-α-D-グルコピラノシルブロマイド1.2g (2.94mmol)をくわえた。反応液を室温で一晩攪拌した。1N塩酸水で中和し、飽和食塩水を加えて、ジクロロメタンで3回抽出した。有機相を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン 1:2)で精製して目的物2.51g (3.7mmol)を得た。(アセトプロモグルコースとの混合物)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.13 (3H, t, J=7.5), 1.89 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.53 (2H, q, J=7.5), 3.69 (2H, s), 3.98-4.04 (1H, m), 4.11-4.19 (3H, m), 4.69 (1H, t, J=5.7), 4.84 (1H, t, J=6.6), 4.96-5.11 (3H, m), 5.46 (1H, t, J=9.6), 5.85 (1H, d, J=8.1), 6.98 (2H, d, J=8.1), 7.09 (2H, d, J=8.1), ESI-MS(m/z): 679[(M+H)⁺]

工程 5

4-(4-エチルフェニル)メチル)-1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-O-β-D-グルコピラノシドの合成

4'-((4'-エチルフェニル)メチル)-1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)

-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-0- (2, 3, 4, 6-O-テトラアセチル) - β -D-グルコピラノシド1.33g (1.96mmol)をテトラヒドロフラン2ml, メタノール2mlに溶かし、1N水酸化リチウムを加えて室温で攪拌した。30分後、1N塩酸水で中和して飽和食塩水を加えた。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、シリカゲルカラム(メタノール-ジクロロメタン 1:10)で精製して目的物1.52g (2.98mmol)を得た。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.14 (3H, t, J=7.5), 2.54 (2H, q, J=7.5), 3.19-3.25 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.47 (1H, t, J=6.0), 4.66 (1H, t, J=4.8), 4.82 (1H, t, J=4.8), 4.83-4.97 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=3.0), 5.08 (1H, d, J=4.2), 5.23 (1H, d, J=7.5), 5.36 (1H, d, J=4.8), 7.09 (4H, s), ES I-MS(m/z): 509[(M-H)⁻]

実施例 7

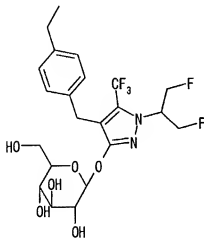
4'- ((4'-エチルフェニル) メチル) -1'-(1',3'-ジフルオロ-2'-プロピル)-5'- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3'-0-(6-O-メトキシカルボニル)- β -D-グルコピラノシド)の合成

4- ((4-エチルフェニル) メチル) -1-(1,3-ジフルオロ-2-プロピル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-O- β -D-グルコピラノシド700mg(1.37mmol)を2,4,6-コリジン10mlにとかし、-10度に冷却した。この溶液にクロロ炭酸メチル0.13ml(1.64mmol)を加えて、-10度で一晩反応させた。2N塩酸で中和し、飽和塩化ナトリウム水を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を1N塩酸、飽和炭酸ナトリウム水、塩化ナトリウム水、の順に洗浄し、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラム(5% MeOH-CH₂Cl₂)で精製して目的物526mgを得た。(68%)

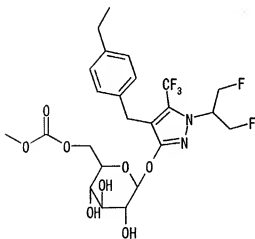
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.14 (3H, t, J=7.5), 2.53 (2H, q, J=7.5), 3.15-3.30 (4H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.75 (2H, s), 4.12 (1H, d, J=11.7), 4.32 (1H, d, J=11.7), 4.64-4.68 (2H, m), 4.80-4.83 (2H, m), 4.91 (1H, m),

5.21 (1H, d, J=4.2), 5.22 (1H, d, J=7.8), 5.31 (1H, d, J=5.7), 5.46 (1H, d, J=4.8), 7.08 (4H, s). ESI-MS(m/z): 569[(M+H)⁺], 567[(M-H)⁻]

実施例 6 および 7 の化合物の構造を下記に示す。



実施例 6 の化合物



実施例 7 の化合物

実施例 8

ラット尿糖排出作用の評価

5週齢の雄性Wistar ラット(日本チャールスリバー株式会社より購入)を約一週間代謝ケージで予備飼育した後に実験に用いた。被験化合物をオリーブオイルに懸濁して、ラットの体重 1 kgあたり 5mlの投与量となるように 6及び 20mg/ml溶液を作製した。ラットを 4時間絶食後、午前 11時に被験化合物をラットに 10、30及び 100mg/kg経口投与した。投与直後から投与 24時間後までの尿を採集し、尿量を測定後、グルコースオキシダーゼ法にて尿中グルコース濃度を測定して一日あたり、個体あたりの尿へのグルコース排泄量を計算した。陽性対象として 3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン 2'-0-(6-0-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド)を用いた。結果を表 2 に示す。

表 2

ラット経口投与での尿糖排泄量 (24時間)

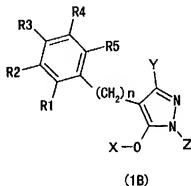
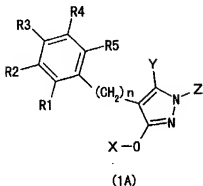
試験化合物	用量 (mg/kg)	尿糖排泄量(mg)
実施例7の化合物	10	136
	30	272
	100	524
陽性対象 *	10	2
	30	78
	100	274

*化合物名: 3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン 2'-0-(6-0-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド)

上記から明らかのごとく新規ピラゾール誘導体は優れた尿糖排泄作用を示した。本発明の新規ピラゾール誘導体は優れた抗糖尿病作用を示し、医薬産業上極めて有用である。

請求の範囲

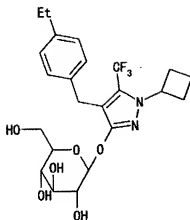
1. 下記一般式 (1A) 又は (1B) で表されるピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



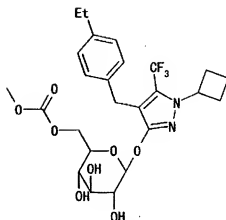
[式中、Xは β -D-グルコピラノシル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）を表し、Yは低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基のいずれかを表し、Zは置換されていてもよい環状アルキル基、置換されていてもよい環状不飽和アルキル基、置換されていてもよい環状アルキル基を有する低級アルキル基、置換されていてもよい環状不飽和アルキル基を有する低級アルキル基のいずれかを表し、R1～R5は同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン基、低級アルカノイル基、アルケニル基、環状アルケニル基、アルキニル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルコキシカルボニル基のいずれかを表し、nは0から3の整数を表す。]

2. 一般式 (1A) 又は (1B) において、Yがトリフルオロメチル基である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

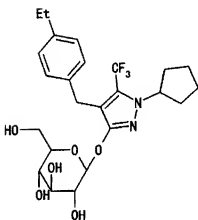
3. 一般式 (1A) 又は (1B) において、Y がトリフルオロメチル基であり、n が 1 である請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
4. 一般式 (1A) 又は (1B) において、Y がトリフルオロメチル基であり、n が 1 であり、X が β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数 2 から 20 のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で 1 もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）である請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
5. 以下に示される化合物から選ばれる請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。



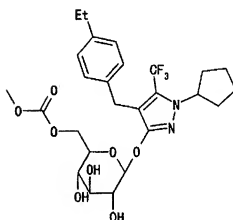
(2)



(3)



(4)

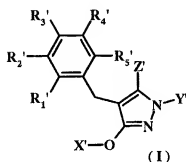


(5)

6. 請求項1から5のいずれか1項記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。
7. 請求項1から5のいずれか1項記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する糖尿病治療薬。
8. 請求項1～5のいずれか1項記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する尿糖排泄剤。

9. 腎臓の尿管でのグルコースの取り込み量を低下させるための、請求項1～5のいずれか1項記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩の使用。

10. 下記一般式(I)で表されるピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



[式中、X' は β -D-グルコピラノシル基（その1若しくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）を表し、Y' は水素原子、低級アルキル基、フルオロ低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基のいずれかを表し、Z' はハロ低級アルキル基を表し、R₁' ~ R₆' は同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、パーフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、パーフルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、パーフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基のいずれかを表す。]

11. 一般式(I)において、X' が β -D-グルコピラノシル基（この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい）であり、Y' がトリフルオロメチル基であり、Z' がハロ低級アルキル基である請求項10記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる

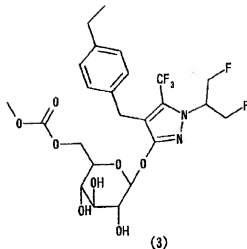
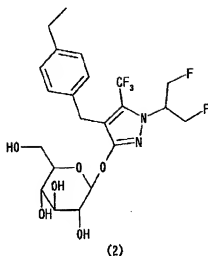
塩。

12. 一般式 (I) において、 X' が β -D-グルコピラノシル基 (この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい) であり、 Y' がトリフルオロメチル基であり、 Z' がフルオロ低級アルキル基である請求項10記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

13. 一般式 (I) において、 X' が β -D-グルコピラノシル基 (この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい) であり、 Y' がメチル基であり、 Z' がハロ低級アルキル基である請求項10記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

14. 一般式 (I) において、 X' が β -D-グルコピラノシル基 (この基は炭素数2から20のアルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及びベンゾイル基から選ばれる基で1もしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい) であり、 Y' がメチル基であり、 Z' がフルオロ低級アルキル基である請求項10記載のピラゾール誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

15. 以下に示される化合物から選ばれる請求項10記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。



16. 請求項10から15のいずれか1項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

17. 請求項10から15のいずれか1項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する糖尿病治療薬。

18. 請求項10から15のいずれか1項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する経口投与用糖尿病治療薬。

19. 請求項10～15のいずれか1項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する尿糖排泄剤。

20. 腎臓の尿管でのグルコースの取り込み量を低下させるための、請求項10～15のいずれか1項記載のピラゾール-0-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/16147 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), Full text & EP 1213296 A1 & NO 2002000968 A	1-8, 10-19
P, X	WO 02/36602 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 10 May, 2002 (10.05.02), Full text (Family: none)	1-8, 10-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 July, 2002 (10.07.02)Date of mailing of the international search report
30 July, 2002 (30.07.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04238

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9, 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9 and 20 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A chemical structure common to the compounds represented by the general formula (1A) or (1B) and the compounds represented by the general formula (I) is a pyrazole structure having a β -D-glucopyranosyl group and a phenylalkyl group bonded in the 3-position and the 4-position, respectively. However, compounds having that structure are already known as disclosed in, e.g., WO 01/16147 A1. The structure is hence not considered to be an important chemical structure element.

Therefore, claims 1 to 8 and claims 10 to 19 are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所に関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/16147 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001.03.08 全文参照 & EP 1213296 A1 & NO 2002000968 A	1-8, 10-19
PX	WO 02/36602 A1 (味の素株式会社) 2002.05.10 全文参照 (ファミリーなし)	1-8, 10-19
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等による文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10.07.02		国際調査報告の発送日 30.07.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JJP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- ☒ 請求の範囲 9, 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 9 及び 20 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
- ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
- ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

一般式 (1A) 又は (1B) の化合物と一般式 (I) の化合物に共通する化学構造は 3 位に β -D-グルコピラノシル基、4 位にフェニルアルキル基が結合したピラノール構造であるが、該構造を有する化合物は WO 01/16147 A1 に記載されているように既に知られているから、該構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。
したがって、請求の範囲 1-8 と請求の範囲 10-19 は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

- ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
- ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
- ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部ののみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
- ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。